

【 160 】

氏名 石 川 維 孝

学 位 の 種 類 薬 学 博 士

学 位 授 与 番 号 博甲第 755 号

学 位 授 与 の 日 付 平成元年 3 月 28 日

学 位 授 与 の 要 件 自然科学研究科生体調節科学専攻

(学位規則第 5 条第 1 項該当)

学 位 論 文 題 目 生理活性イソクロマン誘導体の創製及びテトラヒドロイソキノリン誘導体の不斉合成に関する研究

論 文 審 査 委 員 教授 大和正利 教授 奥田拓男 教授 広田 喬
教授 諸沢四朗 教授 河津一儀

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

イソクロマン誘導体の反応性を応用し、新しい生理活性化合物ならびにイソキノリン系アルカロイドの新合成法を開発することを目的として本研究に着手した。

まず、受容体選択性の高い交感神経系に作用する薬物あるいは抗腫瘍活性を有する薬物の開発を期待した種々のイソクロマン誘導体を合成した。その結果、抗潰瘍あるいは抗腫瘍作用を有する新規なイソクロマン誘導体を創製することができた(第 1 章)。

次に、イソクロマンより 1-置換テトラヒドロイソキノリン誘導体を合成する新手法を開発した(第 2 章)。

さらに、上述の手法を光学活性 1-アルキルテトラヒドロイソキノリン誘導体の不斉合成法の確立へ発展させて、天然物として存在する(S)-(-)-salsolidine 及びそのエナンチオマーをそれぞれ収率よくかつ、選択的に不斉合成することに成功した。本法はイソキノリンアルカロイドや生理活性テトラヒドロイソキノリン誘導体の不斉合成に広く応用できるものである(第 3 章)。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

Isochroman 類は植物や微生物代謝産物中に存在する isocoumarin 類の基本骨格であり、化学的に多様な化合物に変換しうる性質を持っている。本研究はこの点に着目し、生理活性をもった新しい isochroman 誘導体の創製、ならびに isochroman 類より光学活性な種々の 1-置換-tetrahydroisoquinoline 類の不斉合成に利用できる新しい方法の開発

に成功している。

まず、生理活性を志向した isochroman 誘導体の合成については、1-ethoxyisochroman を原料として、isochroman の 1 位に活性発現のための構造部分を導入した化合物の合成を行ない、それらの生理活性を試験している。その結果、7-(isochroman-1-yl)-4-isopropyltropolone は *in vitro* 及び *in vivo* で抗癌作用を示し、N-benzyl-2-(isochroman-1-yl)-1-methylethylamine は強い抗潰瘍作用を示すことを見出している。以上のように、本研究を通じて、isochroman 骨格は新しい生理活性化合物の基本骨格として有望であることを明らかにしている。

次に、isochroman 類の反応性を応用した tetrahydroisoquinoline 類の合成については、isochroman より簡単な方法で 1-ethoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline の合成にはじめて成功し、これが種々の置換基を持った isoquinoline 類の合成原料となりうることを明らかにした。この反応を発展させて、isochroman から光学活性な oxazolo[2,3-a]tetrahydroisoquinoline 類の合成法の確立に導き、このものと Grignard 試薬との反応、接触還元によって光学活性な 1-置換-tetrahydroisoquinoline 誘導体を選択的に得る新しい方法を確立している。天然に存在する isoquinoline 系アルカロイドである S-(−)-salsolidine 及びそのエナンチオマーである R-(+)-salsolidine を選択的に、かつ収率よく合成することに成功している。

本法は従来の不斉合成法に比べて簡便で、高価な試薬を要せず、実用性のある優れた isoquinoline 系アルカロイドの合成法であるといえる。

以上のように本研究は isochroman 類の反応性を応用して新しい生理活性化合物の創製、及び tetrahydroisoquinoline 系化合物の新しい合成法の確立といった知見に富んだ成果をあげていて、博士の学位を授与するに値するものと判定した。